

Regionale Chemotherapie beim primären und metastasierten Mammakarzinom

Karl R. Aigner

Zusammenfassung

Regionale Chemotherapie, als intraarterielle Infusion über die eine Tumorregion versorgende Arterie verabreicht, ist im Grunde eine systemische Chemotherapie mit primärer Passage durch die Tumorregionen. Sie verfolgt den Zweck der lokal höheren Wirksamkeit bei wesentlich reduzierten systemischen Nebenwirkungen. Sie setzt Erfahrung voraus und ist beim primären Mammakarzinom als schnell wirkende Induktionschemotherapie einsetzbar. Lebermetastasen können in gleicher Weise oder auch im isolierten Kreislaufsystem mittels der isolierten Oberbauch- oder abdominalen Perfusion therapiert werden. Thoraxwandrezidive und Lungenmetastasen sprechen sehr gut auf die isolierte Thoraxperfusion an. Zur Minderung oder Vermeidung von systemischen Nebenwirkungen wird nach Gabe von höheren Zytostatikadosierungen die so genannte Chemofiltration zur systemischen Entgiftung eingesetzt. Die Ansprechraten liegen beim Primärtumor bei 74%, davon sind 26% Komplettremissionen. Bei Thoraxwandrezidiven und Lungenmetastasen liegt die Ansprechrate bei 71%, darunter 25% Komplettremissionen. Eingang in die Leitlinien haben regionale Therapieverfahren beim Mammakarzinom trotz hoher Ansprechraten und niedriger Toxizität noch nicht gefunden.

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, evidenzbasierte Leitlinien, regionale Chemotherapie, arterielle Infusion, isolierte Perfusion, Lungenmetastasen, Thoraxwandrezidiv, Lebermetastasen

Mammakarzinom übertrumpft Kuba die USA knapp [7]. Deutschland liegt unter 31 Ländern auf Platz 15.

Man würde bei optimalen Therapieempfehlungen doch auch optimale Ergebnisse erwarten. Ein Land wie Kuba, das ohne vergleichbare finanzielle Mittel bei den teuren Therapieprogrammen der westlichen Welt mithalten will, präsentiert ansehnliche Ergebnisse. Das könnte bedeuten, dass möglicherweise das Teuerste nicht immer das Beste ist. Andererseits sollen Leitlinien auch keine starren Kochbuchanweisungen sein, die vom Mitdenken entbinden – „Clinical Practice Guidelines don't replace individual clinical expertise“ [9].

Leitlinien sollten ein dynamisches Gefüge sein, welches stets sinnvolle Neuerungen integriert und sich dadurch verbessert. Nebenwirkungen durch die Toxizität mancher Chemotherapeutika und deren Nutzen hinsichtlich einer Steigerung der Lebensqualität und Überlebenszeit müssen kritisch abgewogen werden. Es kann nicht sein, dass minimale Überlebensvorteile oder eine Verlängerung der rezidivfreien Intervalle von wenigen Monaten mit erheblicher Toxizität und Einschränkung der Lebensqualität erkaufte werden, d.h. der sog. therapeutische Index muss sich innerhalb eines gesunden Rahmens bewegen.

Die Induktionschemotherapie ist als großer Fortschritt bei modernen Therapiekonzepten anzusehen und leitet derzeit einen entscheidenden Beitrag zur präoperativen Verkleinerung des Mammakarzinoms im Sinne der brusterhaltenden Therapie [10], [11], [12]. Die dabei auftretenden Nebenwirkungen sind allerdings oft erheblich.

Einleitung

Die moderne, immer mehr interdisziplinär abgestimmte Therapie des Mammakarzinoms, in den unterschiedlichen Phasen der Erkrankung, kann sich auf eine breite Datenlage und eine zunehmende Evidenz stützen. Zur Unterstützung und Orientierung der behandelnden Ärzte stehen ständig aktualisierte Leitlinien von nationalen und internationalen wissenschaftlichen Gesellschaften zur Verfügung. Die Indikationen zu den diversen therapeutischen Schritten, sei es Chemotherapie, Strahlentherapie, antihormonelle Therapie, mole-

kularbiologische Ansätze oder Operationen in größerem oder kleinerem Umfang, sind in der Regel klar definiert. Die in der jeweiligen Situation empfohlene Therapie ist Evidenz basiert, d.h. sie berücksichtigt die jeweils aktuelle Studienlage zur Therapie des Mammakarzinoms. Insofern wird dem Patienten ein nach bestem Wissen und Gewissen ausgesuchtes, dem neuesten internationalen Kenntnisstand entsprechendes Therapiekonzept angeboten.

Vor diesem Hintergrund irritiert umso mehr eine Publikation von Coleman et al. aus Lancet Oncology: „Kuba schlägt USA“ – in den 5-Jahresüberlebensraten beim

Einen nebenwirkungsarmen Ansatz unter Erhaltung der Lebensqualität bei durchwegs schnell eintretender Tumorverkleinerung stellt die regionale Chemotherapie dar.

Arterielle Induktionschemotherapie via A. subclavia und A. mammaria

Die arterielle Infusion von Chemotherapeutika über einen kurzen Zeitraum führt zu hohen lokalen Wirkspiegeln, d.h. zu einer hohen lokalen Zytostatikaexposition. Dadurch kommt es zu einer hohen Gewebeaufnahme der Substanzen bei der ersten Durchflutung der Tumorregion, dem ‚first pass effect‘.

Die technische Durchführung erfolgt beim ersten Therapiezyklus in der Regel über einen in Lokalanästhesie durch eine Femoralarterie vorgeschobenen, und in der A. subclavia platzierten Angiokatheter. Liegt ein fortgeschrittener Tumorbefall mit großem Primärherd oder Infiltration der Haut oder der Brustmuskulatur vor, so wird initial direkt über die A. mammaria infundiert. Dies führt bei über zwei Dritteln der Fälle zu einer raschen Tumorverkleinerung innerhalb von Tagen und wenigen Wochen.

Um eine starke lokale Wirkung ohne lokale Toxizität zu erzielen, muss aber darauf geachtet werden, die zur i.a. Infusion empfohlene Zytostatikakonzentration und Infusionszeit einzuhalten [1], [2], [4]. Sonst ist die Gefahr des sog. Strömungs-

phänomens („drugstreaming“) mit lokaler Hautrötung bis hin zur Fettgewebnekrose gegeben. Über subjektive systemische Toxizität berichten Patientinnen selten. Die meisten Frauen gehen zwischen den Therapiezyklen ihrer normalen Arbeit nach.

Zeigt sich nach der ersten Therapie eine sichtbare Reduktion des Tumorumfanges, so kann ein permanenter Katheter in die A. subclavia implantiert werden (Jet Port Allround). Der implantierte Katheter ist für Patientinnen von Vorteil, da sie damit zwischen den arteriellen Infusionen mobil sind (Abb.1 und Abb.2). Es werden sechs Therapiezyklen zu je vier Infusionen durchgeführt. Nach drei Therapiezyklen wird der Resttumor lokal entfernt. Die Ansprechrate liegt insgesamt bei 74% [1], [3]. Eine pathologische Komplettremission mit entsprechend besserer Langzeitprognose [12] wurde bei 26% der Patientinnen dokumentiert.

Regionale Chemotherapie bei Lebermetastasen

Zur regionalen Chemotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms wurden bislang keine evidenzbasierten Daten publiziert, da das Mammakarzinom als potenziell systemische Erkrankung gilt und damit vornehmlich die Indikation zur systemischen Therapie besteht. Das Problem dabei ist nur, dass Lebermetastasen sehr lebensbedrohend sein können und mit einer lokalen Zytostatikaexposition, wie sie bei systemischer Therapie erreicht

wird, nur schwer zu beeinflussen sind – und wenn, dann unter Inkaufnahme sehr starker Toxizität.

Da Lebermetastasen des Mammakarzinoms meist diffus und in größerer Zahl auftreten, eignet sich zur Induktionstherapie am besten die intraarterielle Infusion oder auch Mikroembolisation, welche angiographisch oder über chirurgisch platzierte Portkatheter durchgeführt werden. Mit geeigneten Ballonkatheter-Techniken der isolierten Oberbauch- oder abdominalen Perfusion können regionale Lymphgebiete und peritoneale Herde einer gesteigerten Wirkkonzentration ausgesetzt werden [5].

Entscheidend für den Erfolg ist im speziellen Fall wiederum das Chemotherapie-schemata selbst mit Art, Konzentration und Zeitintervall der Verabreichung. Klinische Daten weisen auf eine eindeutige Korrelation zwischen lokaler Zytostatikaexposition und klinischem Ansprechen hin [2].

Die isolierte Thoraxperfusion bei Thoraxwandrezidiven und Lungenmetastasen

Thoraxwandrezidive treten meist nicht nur im Versorgungsgebiet der A. mammaria oder der A. subclavia auf, sondern auch außerhalb dessen. Durch spezielle, sog. „Stopflow“-Kathetersysteme, welche über die Leistengefäße eingeführt werden, gelingt es mit relativ geringem Aufwand den gesamten Thorax einschließlich der Lungen zu isolieren und mit einer hohen

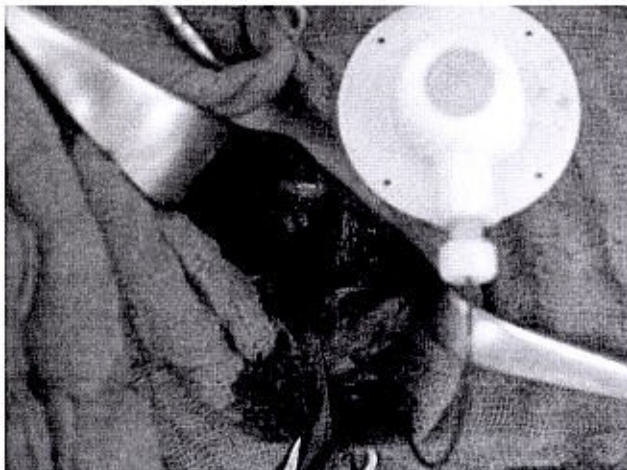


Abb. 1: Jet Port Allround Katheter Implantation in die Arteria subclavia.

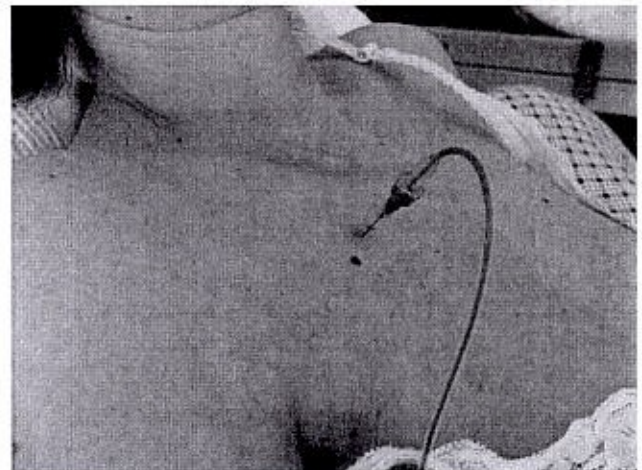


Abb. 2: Arteria-subclavia-Infusion über Jet Port Allround Katheter.

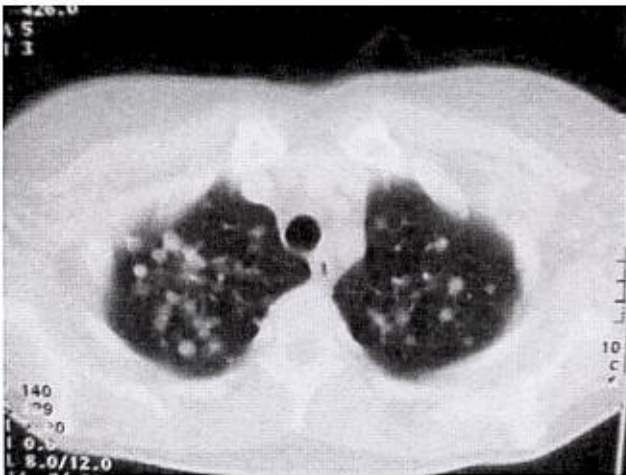


Abb.3: Mammakarzinom Lungenmetastasen vor Therapie.

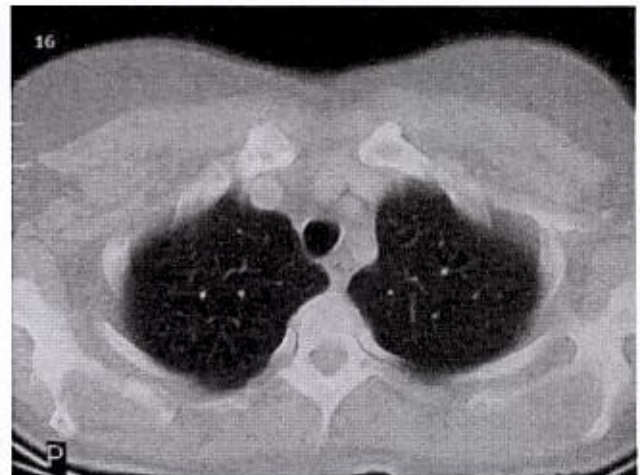


Abb.4: Mammakarzinom Lungenmetastasen 4 Wochen nach isolierter Thoraxperfusion.

Konzentration an Zytostatika zu beschicken. Die anschließend durchgeführte Chemofiltration mindert die Nebenwirkungen erheblich, sodass trotz der gleichfalls vorhandenen systemischen Zytostatikaexposition mit hämatologischer WHO-I bis -II-Toxizität die Lebensqualität kaum negativ beeinflusst wird und weitgehend erhalten bleibt.

Ansprechraten von Thoraxwandrezidiven und Lungenmetastasen (Abb.3 und Abb.4) unterscheiden sich kaum. Sie liegen konstant über 70% mit 25% Komplettremissionen, wobei einzuschränken ist, dass vorbestrahlte Thoraxwandrezidive, bei denen die Bestrahlung länger als 6-8 Monate zurückliegt, infolge der Strahlenfibrose mit verminderter Vaskularisation meist nur sehr gering bis gar nicht mehr ansprechen.

Die isolierte Thoraxperfusion mit Chemofiltration ist ein zweistündiger Eingriff und wird unter Vollnarkose protokollgemäß in vier Zyklen in vierwöchigen Abständen durchgeführt. Die Mehrzahl der Patientinnen ist im fortgeschrittenen Stadium und pulmonal diffus metastasiert. Die mediane Überlebenszeit dieses Kollektivs liegt bei zwanzig Monaten, wobei 25% der Patientinnen drei Jahre überleben [6] (Abb.5).

Diskussion

Die Therapie des Mammakarzinoms ist klarer als bei manch anderen Tumoren in Form von evidenzbasierten Richt- oder Leitlinien festgelegt. Diese sollen allerdings keine Zwangsjacken sein, sondern dem Arzt – und in angemessenem Maß auch dem Patienten mit seinen ganz per-

sönlichen Entscheidungen – Spielraum für situationsadaptierte individuelle Therapiekonzepte lassen. Dies stellt so auch Antonio C. Wolff vom amerikanischen Krebsleitlinien-Komitee fest [9]. Die Grenze zwischen persönlicher Entscheidungsfreiheit und dringend indizierter, medizinisch sinnvoller – und evidenzbasierter – Behandlung kann völlig klar, aber auch sehr verschwommen sein. So sagt Professor B. Djulbegovic, H Lee Mott Cancer Center, University of South Florida, USA, ein Begründer und Herausgeber der ‚Evidence-based Oncology‘, in seinem Interview im European Journal of Cancer [8]: „Wir haben innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten mehr als 12.000 Abhandlungen zum Thema Onkologie aus 108 Fachmagazinen geprüft und festgestellt, dass nur 1-2% der Abhandlungen als Grundlage für informierte Behandlungsentscheidungen geeignet waren.“ Dies lässt auch Zweifel an der Dogmenhaftigkeit von evidenzbasierten Leitlinien zu. Und es bestätigt, dass scheinbar unumstößliche Grundsätze doch im Fluss und einer ständigen Änderung unterworfen sind.

Zwei Dinge sollten neben allem Fortschritt durch Leitlinien bedacht werden: Bringt eine Neuerung im therapeutischen Spektrum wirklich das, was sie verspricht? Ist der effektive Gewinn für den Patienten in einer vertretbaren Relation zu Nebenwirkungen und finanziellem Aufwand? Es ist noch gut erinnerlich, als die Amputati-

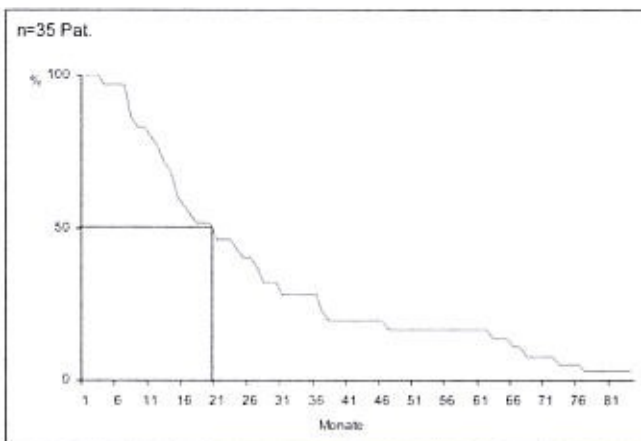


Abb.5: Überlebenskurve nach isolierter Thoraxperfusion beim diffus pulmonal und pleural metastasierten Mammakarzinom (n=35 Patienten). Mediane Überlebenszeit 20 Monate.

on der Brust unbestritten die Therapie der Wahl war.

Wenn es Verfahren gibt wie regional applizierte Therapien, die Erfolge gezeigt

haben hinsichtlich der rezidivfreien Zeit, der Überlebenszeit, und gerade in Bezug auf die Lebensqualität (welche bei schwer krebserkrankten Patienten absolute Priorität

hat), so sollten diese in klinischen Studien geprüft und in Behandlungsprotokolle integriert werden.

Literatur

- [1] Aigner KR et al.: Subclavian artery infusion as induction and adjuvant chemotherapy for breast conserving treatment of primary breast cancer. *Cancer Therapy*. 2008; 6A: 67-72 (www.cancer-therapy.org).
- [2] Aigner KR et al.: Regional chemotherapy for breast cancer – the effect of different techniques of drug administration on tumor response. *Reg Cancer Treat*. 1994; 7: 127-131.
- [3] Aigner KR et al.: Regional chemotherapy for locally advanced breast cancer – a phase II study with mitomycin C, fluorouracil/folinic acid. In: Taguchi T, Aigner KR (eds): *Mitomycin C in Cancer Chemotherapy Today*. Tokyo: Excerpta Medica; 1991: 17-26.
- [4] Aigner KR et al.: Intraarterial infusion chemotherapy for recurrent breast cancer via an implantable system. *Reg Cancer Treat*. 1988; 1: 102-107.
- [5] Aigner KR et al.: Hypoxic abdominal perfusion for recurrent platinum refractory ovarian cancer. *Cancer Therapy*. 2008; 6A: 213-220.
- [6] Aigner KR et al.: Isolated thoracic perfusion with chemofiltration for disseminated lung metastases from breast cancer. 2009; submitted for publication.
- [7] Coleman MP et al.: Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology*. 2008; 9: 730-756.
- [8] Djulbegovic B: Where is the evidence? *European Journal of Cancer*. 2004;40: 2633-2637.
- [9] Jacobson JO, Wolff AC: Evidence-based medicine: Do clinical practice guidelines contribute to better patient care? An expert interview with Drs. Joseph O. Jacobson and Antonio C. Wolff. *Medscape* 2009; www.medscape.com/viewarticle/589088.
- [10] Kuerer HM et al.: Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg*. 2001; 182 (6): 601-608.
- [11] Newman LA: Lumpectomy following neoadjuvant therapy. *Medscape*. 2009; www.medscape.com/viewarticle/589129.
- [12] Newman LA: Management of patients with locally advanced breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2004; 6 (1): 53-61.

Summary

Regional Chemotherapy for primary and metastatic breast cancer: „What is evidence-based“?

Regional chemotherapy, administered as intraarterial infusion through the tumor supplying artery actually is a systemic chemotherapy with first pass passage through the tumor bearing area. It aims at higher local efficacy at substantially reduced systemic toxicity. The method requires sufficient experience and can be applied as intraarterial infusion in an open, non-isolated system for induction chemotherapy of primary breast cancer. Liver metastases are treated identically or as well in an isolated circuit in terms of a so-called isolated upper abdominal or abdominal perfusion. Chest wall recurrences and lung metastases respond extremely well to isolated thoracic perfusion. When high doses of cytotoxics are administered, a chemofiltration for systemic purification of blood and detoxification is performed subsequently.

In induction chemotherapy for primaries a 74% overall response rate has been noted, 26% of which are complete remissions. In case of chest wall recurrences and lung metastases the overall response rate was 71%, while 25% complete remissions were observed. However, despite predictable and high local efficacy at low toxicity, loco-regional therapeutic modalities have not yet been considered for integration into clinical practice guide lines.

Keywords

Breast cancer, evidence-based guidelines, regional chemotherapy, arterial infusion, isolated perfusion, lung metastases, chestwall recurrence, liver metastases

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. K.R. Aigner
Medias Klinikum GmbH & Co. KG
Krankenhausstr. 1
84489 Burghausen
E-Mail: info@prof-aigner.de